

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 28 MAR 2006


## PCT

WIPO

PCT

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts XII 857-05	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE2004/002760	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13.12.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12.12.2003
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. A61K31/401 A61K31/506 A61P35/00		
Anmelder SALAMA, Zoser B. et al		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags  12.10.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  27.03.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Bonzano, C Tel. +31 70 340-2202	



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE2004/002760

---

## Feld Nr. I Grundlage des Berichts

---

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
  - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
    - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
    - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
    - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile\*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

### Beschreibung, Seiten

1-27 in der ursprünglich eingereichten Fassung

### Ansprüche, Nr.

1-28 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
  - ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
  - ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

\* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

---

**Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

---

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 9,11,12,18,20 (teilweise); 9-28 bezüglich gewerbliche Anwendbarkeit

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 9-28 bezüglich gewerbliche Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 9,11,12,18,20 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil
- |                          |   |
|--------------------------|---|
| die schriftliche Form    | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde.       |
|                          | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
| die computerlesbare Form | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde.       |
|                          | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE2004/002760

1. Feststellung  
Neuheit (N)  
Ja: Ansprüche 1-28  
Nein: Ansprüche -  
Erfinderische Tätigkeit (IS)  
Ja: Ansprüche 1-28  
Nein: Ansprüche -  
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)  
Ja: Ansprüche: 1-8  
Nein: Ansprüche: 9-28 siehe Beiblatt
2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):  
**siehe Beiblatt**



**Zu Punkt V**

1. In diesem Internationalen Vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit werden folgende im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt:

- D1: US-A-6 066 665 (HOERRMANN ET AL) 23. Mai 2000 (2000-05-23)
- D2: US-A-6 153 643 (HOERRMANN ET AL) 28. November 2000 (2000-11-28)
- D3: WICHA M S ET AL: "BLOCKING BASEMENT MEMBRANE COLLAGEN DEPOSITION INHIBITS THE GROWTH OF 7 12 DI METHYL BENZ ANTHRACENE INDUCED RAT MAMMARY TUMORS" CANCER LETTERS, Bd. 12, Nr. 1-2, 1981, Seiten 9-22, XP008047843 ISSN: 0304-3835
- D4: EP-A-1 258 248 (TAP PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC) 20. November 2002 (2002-11-20)
- D5: WO 01/34134 A (ELI LILLY AND COMPANY; SAWYER, JASON, SCOTT; TEICHER, BEVERLY, ANN; BE) 17. Mai 2001 (2001-05-17)
- D6: WO 01/34198 A (ELI LILLY AND COMPANY; SAWYER, JASON, SCOTT; TEICHER, BEVERLY, ANN; BE) 17. Mai 2001 (2001-05-17)
- D7: BUCK TODD B ET AL: "cis-hydroxyproline stimulates the growth of rat mammary carcinoma cells" IN VIVO (ATTIKI), Bd. 14, Nr. 1, Januar 2000 (2000-01), Seiten 7-12, XP008047847

2. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass sich der Internationaler vorläufiger Prüfungsbericht nur auf Aspekte bezieht, die Gegenstand des internationalen Recherchenberichtes sind (hier CHP mit Gemcitabine zur Behandlung von Tumoren).

3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 9-28 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**Neuheit**

3. Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-28 im Sinne von Artikel 33(2) PCT neu ist. Kein Dokument offenbart ein Kombinationsmittel umfassend cis-Hydroxy-Prolin und Gemcitabin, und dessen Verwendung zur Behandlung von Krebs.

### **Erfinderische Tätigkeit**

4.1 Der Gegenstand der Ansprüche 1-28 scheint den Erfordernissen des Artikels 33(3) PCT zu genügen, d.h. eine erfinderische Tätigkeit aufzuweisen.

D1-D3 offenbaren die Verwendung von cis Hydroxy-Prolin (CHP) (in D1 auch N-methyl-cis Hydroxy-Proline) zur Behandlung von Krebs.

D4-D6 offenbaren die Verwendung von Gemcitabine allein oder zusammen mit anderen Antitumoral-Agenzien zur Behandlung von Krebs.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-28 unterscheidet sich von D1-D6 dadurch, dass beide Verbindungen zusammen verabreicht werden. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann, im Vergleich zu den zitierten Dokumenten D1-D6, somit darin gesehen werden, eine alternative Behandlung der obengenannten Krankheiten bereitzustellen.

Es würde für den Fachmann nicht offensichtlich sein, zwei oder mehr bekannte antitumorale Verbindungen, in Kombination, zur Behandlung von Krebs heranzuziehen: die Verwendung einer Kombination von zwei oder mehr Aktivstoffen gleicher, bereits bekannter Wirkung ist erfinderisch anzusehen, wenn dabei überraschende Effekte nachgewiesen werden. Synergismus kann als Nachweis erfinderischer Tätigkeit dienen. Der Anmelder zeigt, dass in Ratten die Verbindung CHP keine Gewichtsreduktion der Tumoren oder der Metastasebildung verursachte und Gemcitabin ein Effekt induzierte, wo die Tumoren ca. 7% ihres Gewichts verlieren, während bei der Gabe mit dem erfindungsgemässen Kombinationsmittel wurde das Tumordurchmesser um über 55% reduziert. Ein Synergismus wird daher bewiesen. Ausserdem, wird in kolorektal Adenokarzinom Patienten gezeigt, dass die beanspruchte Kombinationstherapie gute therapeutische Erfolge bei der Tumorbehandlung zeigte, wobei Gemcitabin in Gegenwart von CHP in geringeren Dosen und kürzeren Behandlungszyklen eingesetzt werden konnten.

4.2 Ausserdem, offenbart das im Recherchenbericht zitierte Dokument D7, dass die Verbindung CHP das Wachstum von Mammalkrebszellen verursacht.

Dieses Wissen würde den Fachmann darauf wirken, aus CHP zusammen mit anderen Verbindungen eine Aktivität zu erwarten.

4.3 Was den Einwand unter Artikel 33(3) PCT betrifft, dass der Gegenstand des Hauptantrags nichterfinderische Zusammensetzungen umfasst und somit nicht das Erfordernis des Artikels 33(3) PCT erfüllt, hat der Anmelder bewiesen, dass es glaubhaft ist, dass die Kombination von cis Hydroxy-Prolin (CHP) und Gemcitabine eine Lösung der Aufgabe darstellt, das heisst Synergismus aufweist (siehe Punkt 4.1).

4.4 Der Gegenstand der Ansprüche 1-28 ist daher erfinderisch (Artikel 33(3) PCT).